

A1

DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 12290

(54)

Nouveaux dérivés de la cystéine, leur procédé de fabrication et leur application en thérapeutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/38; C 07 D 333/38.

(22)

Date de dépôt ..... 8 avril 1974, à 15 h 49 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande .....

B.O.P.I. — «Listes» n. 44 du 31-10-1975.

(71)

Déposant : Société anonyme dite : SYNPHARM, résidant en France.

(72)

Invention de : Paul Chauvin, Le Hao Dong et Daniel Sincholle.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

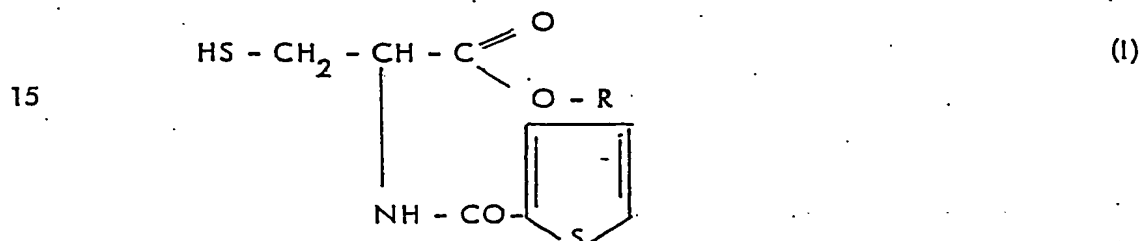
Mandataire : Cabinet Kessler, 14, rue de Londres, 75009 Paris.

La présente invention a pour objets de nouveaux dérivés de la cystéine, leur procédé de fabrication et leur application en thérapeutique.

On sait que la cystéine et certains de ses dérivés, notamment l'acétylcystéine et la S - carboxyméthylcystéine, présentent des propriétés intéressantes susceptibles de recevoir une application en thérapeutique dans les affections des voies respiratoires. Ainsi, l'acétylcystéine est utilisée comme agent mucolytique et la S - carboxyméthylcystéine, comme mucolytique et mucorégulateur.

La demanderesse s'est fixé pour but de réaliser de nouveaux dérivés de la cystéine qui exercent une activité dans le même domaine thérapeutique et qui manifestent des propriétés originales à l'égard des dérivés déjà connus.

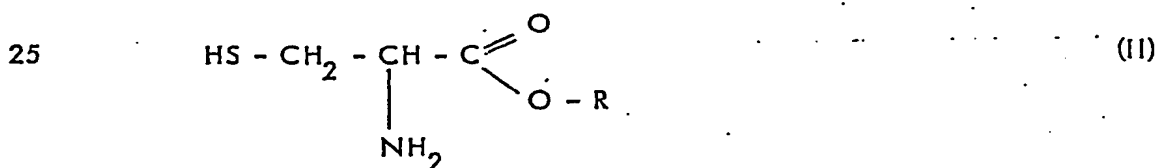
A cet effet, elle a préparé des composés de formule :



dans laquelle R représente :

- 20
- un atome d'hydrogène, ou
  - un groupe alkyle inférieur comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.

Les composés de formule (I) sont préparés par réaction entre la cystéine ou un ester convenable de la cystéine de formule.



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec le chlorure d'α-thénoyle de formule



35 Les composés de formule (II), utilisés comme matière de départ dans la réaction ci-dessus, sont tous des composés connus.

Il en va de même du chlorure d' $\alpha$ -thényle de formule (III).

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

Exemple 1

5 N - ( $\alpha$ -thénoyl) L - cystéine

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 6,05 g (0,05 mole) de L - cystéine, 150 ml de benzène et 43 g de carbonate de sodium dissous dans 200 ml d'eau. On fait refroidir le contenu du tricol dans un bain de glace, puis sous agitation,  
10 on ajoute, goutte à goutte, 5,5 ml (0,055 mole) de chlorure d' $\alpha$ -thényle.

On agite pendant 1 à 2 heures dans le bain de glace, puis sépare la phase benzénique.

On recueille la phase alcaline aqueuse, l'abaisse à pH 4 - 5 ce qui provoque la précipitation de la N - ( $\alpha$ -thénoyl) L - cystéine formée, extrait  
15 ce composé à l'éther, sèche la solution étherée sur sulfate de sodium anhydre et évapore l'éther au bain-marie.

On sèche ensuite ce composé obtenu, sous vide à 40°C, puis le recristallise dans le benzène. Après cette recristallisation, il fond entre 120 et 121 °C au banc Kofler (rendement : 85 %).

20 Exemple 2

Ester méthylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl) L - cystéine.

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 8,6 g (0,05 mole) de chlorhydrate d'ester méthylique de L - cystéine, 150 ml de benzène et 43 g de carbonate de  
25 sodium dissous dans 200 ml d'eau. On refroidit le tricol et son contenu en l'immergeant dans un bain de glace, puis, sous agitation, on ajoute, goutte à goutte 5,5 ml (0,055 mole) de chlorure d' $\alpha$ -thényle.

On enlève ensuite le bain de glace, puis agite le contenu du tricol pendant 2h30 à la température ambiante. On sépare alors la couche benzénique,  
30 la lave par du carbonate de sodium à 10 %, puis par de l'eau, et la sèche sur du sulfate de sodium anhydre.

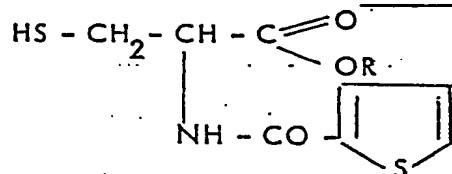
On évapore ensuite le benzène au bain-marie sous vide, obtient ainsi une huile que l'on triture par de l'éther de pétrole avant de la sécher sous vide à 50°C.

35 On obtient ainsi 9,7 g (rendement : 80 %) d'ester méthylique de la

N - (  $\alpha$  -thénoyl) L - cystéine qui se présente sous la forme de cristaux incolores fondant à 82 - 84 °C (banc Kofler), et à 85 - 86°C après recristallisation dans le benzène.

Le tableau I suivant expose les caractéristiques des composés préparés aux exemples 1 et 2 ci-dessus, ainsi que celles d'autres composés entrant dans le cadre de l'invention.

Tableau I



10

15

20

25

30

composé n°	R	Formule brute	Masse moléculaire	Rendement %	Forme physique	Point de fusion en °C (banc Kofler)
I	-H	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	231	85	solide recristallisé dans le benzène	120 - 1
II	-CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	245	80	solide recristallisé dans le benzène	87 - 8
III	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	259	70	solide recristallisé dans l'éther de pétrole	71 - 2
IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	273	70	huile	
V	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	287	78	huile	
VI	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	301	95	huile	
VII	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	315	95	huile	

Les micro-analyses, ainsi que les spectres d'absorption dans l'infra rouge et de résonance magnétique nucléaire, confirment les formules et structures indiquées pour les différents composés ci-dessus.

Afin d'évaluer l'intérêt thérapeutique de ces composés, on a déterminé leurs propriétés mucolytiques - par comparaison à celles des composés antérieurement connus précités - et leur toxicité.

### I - Activité mucolytique

- 5 Cette activité a été mesurée in vitro selon la technique de Scheffner décrite dans la revue "Annals of the N.Y. Acad. Sci. 1963, 106,2". A cette fin, on utilise l'appareil à cylindres coaxiaux "Rotovisko" des frères Haacke. Le support visqueux est constitué par de la mucine gastrique de porc en solution à 8 % dans de l'eau distillée, dont on amène le pH à 8 par addition d'une solution de potasse, et à laquelle on ajoute le produit étudié. Pour un gradient de vitesse donné, on note l'abaissement de la viscosité apparente de la solution de mucine sous l'effet des produits, après incubation à 37°C, pendant une heure.

15 Les résultats obtenus, en soumettant les composés selon l'invention et des composés antérieurement connus à cet essai, sont indiqués dans le tableau II. A chaque fois, le composé testé était présent dans la solution de mucine à la concentration de 0,5 mole/l.

Tableau II

20	Composés testés		Pourcentage d'abaissement de la viscosité
	Essais comparatifs		
		L - cystéine	37
		N-acétyl L-cystéine	38
		S-carboxy méthyl L-cystéine	6
25	Composés selon l'invention	I	30
		II	54
		III	58
		IV	40
30		V	38
		VI	41
		VII	40

Comme il ressort du tableau ci-dessus, les composés selon l'invention exercent une activité mucolytique nettement plus intense que celle de la S-carboxy méthyl - L-cystéine, et en général plus marquée que celle de la L - cystéine et de la N - acétyl L - cystéine.

- 5 Vis-à-vis de ces deux derniers composés, les composés selon l'invention présentent outre l'intérêt d'exercer une activité mucolytique égale ou supérieure, celui d'être stables et dépourvus d'effets secondaires gênants. On sait, en effet, que la L -cystéine est un produit très instable qui s'oxyde facilement à l'air, lorsqu'elle est en solution aqueuse neutre ou légèrement alcaline, pour donner  
10 de la cystine, et que l'administration de l'acétylcystéine occasionne notamment des nausées, des stomatites et des bronchospasmes.

## 2 - Toxicité

- On a, par ailleurs, déterminé la toxicité aiguë, par voie orale, des composés selon l'invention chez la souris et le rat et l'on a constaté qu'ils sont  
15 très peu toxiques.

- A cette fin, on a dissous les composés dans de l'huile d'olive - car, hormis le composé n° I, ils sont insolubles dans l'eau - et les a administrés aux animaux, à l'aide d'une sonde gastrique. On a opéré sur des lots de souris mâles d'un poids moyen de 20 g et de rats mâles pesant entre 150 et 180 g. Les animaux  
20 étaient à jeun de 18 heures et maintenus dans des locaux dont la température constante était de 20°C pour les souris, 21°C pour les rats.

A titre d'exemple, le tableau suivant rapporte les résultats obtenus avec les composés II et III, résultats qui sont identiques pour les deux composés.

Tableau

25

Dose administrée (mg/kg)	animal	Pourcentage de mortalité
1 000	souris	0
1 500	souris	0
1 750	rat	0
30 2 000	souris	0
2 250	rat	0
2 500	souris	20
2 750	rat	0
3 250	rat	0
3 750	rat	0

35

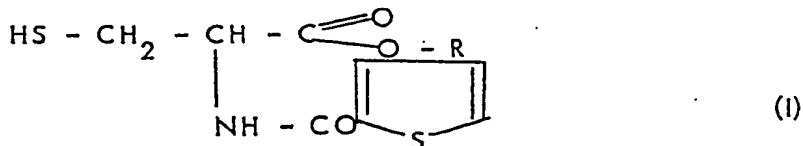
Il apparaît donc que la dose maximale tolérée est de 2 000 mg/kg chez la souris et qu'elle est supérieure à 3 750 mg/kg chez le rat.

Il ressort des résultats exposés ci-dessus que l'écart entre les doses pharmacologiquement actives et les doses léthales est suffisamment grand pour  
5 permettre l'utilisation des composés de formule (I) en thérapeutique, notamment comme mucolytiques et fluidifiants des sécrétions nasales ou bronchiques.

Ils peuvent donc être utilisés dans toutes les affections des voies respiratoires telles que sinusites, rhinites ou bronchites. A cette fin, ils pourront être administrés par voie orale (comprimés, sirop ou gélules) aux doses journalières  
10 de 1 à 3 g, ou sous forme d'aérosol en solution de 1 à 3 %.

## REVENDECATIONS

1- A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule :



dans laquelle R représente :

- un atome d'hydrogène, ou
- un groupe alkyle inférieur comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.

2- N - ( $\alpha$ -thénoyl)L - cystéine.

3- Ester méthylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

4- Ester éthylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

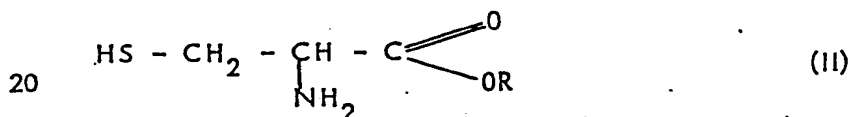
5- Ester n - propylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

6- Ester n-butylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

7- Ester n - pentylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

8- Ester n - hexylique de la N - ( $\alpha$ -thénoyl)L-cystéine.

9- Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir la cystéine ou un ester convenable de la cystéine de formule :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I) avec le chlorure d' $\alpha$ -thénoyle de formule



10- A titre de médicaments, utilisables en particulier comme mucolytiques et fluidifiants des sécrétions nasales ou bronchiques, les composés selon la revendication 1.

11- A titre de médicaments, utilisables en particulier comme mucolytiques et fluidifiants des sécrétions nasales ou bronchiques, les composés selon l'une quelconque des revendications 2 à 8